



(19)

(11) Publication number:

0!

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 08109864

(51) Int'l. Cl.: C07D471/04 A61K 31/505 A
A61K 31/505 A61K 31/505 A

(22) Application date: 30.04.96

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: 18.11.97(84) Designated contracting
states:

(71) Applicant: TERUMO CORP

(72) Inventor: YONEZAWA MASANOBU
KASUKAWA HIROAKI

(74) Representative:

(54) PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57) Abstract:

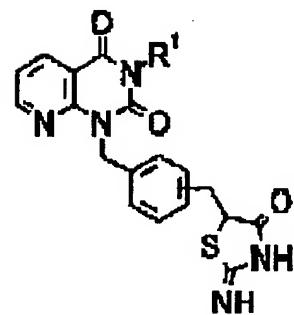
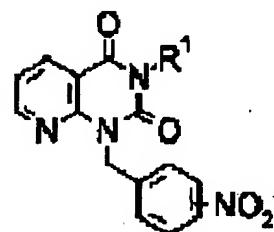
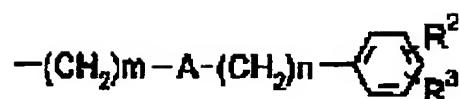
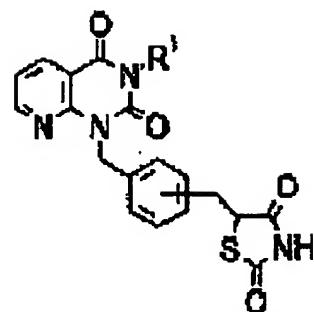
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having hypoglycemic action and aldose reductase inhibitory action, and useful for treating diabetic complication, etc.

SOLUTION: This new compound is shown by formula I [R1 is a lower alkyl, of formula II (R2 and R3 are each H, a halogen, lower alkyl, etc.; (m) is 1-3; (n) is 0-1; A is O or S) or of the formula (CH₂)_q-B ((q) is 1-4; B is hydroxyl, a lower alkylcarbonyl, aryls, etc.)], e.g. 1-[4-[(2,4-dioxothiazolidin-5-yl) methyl]benzyl]-3-[2-(benzyloxy)ethyl]-2,4-dioxo-12,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine. The compound of formula I is obtained by the following

BEST AVAILABLE COPY

process: a compound of formula III is first reduced and then subjected to Meerwein arylation followed by reaction with thiourea to form a compound of formula IV, which is then hydroglyzed in the presence of an acid.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-295977

(43)公開日 平成9年(1997)11月18日

(51)Int.Cl ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 471/04	1 1 8	C 07 D 471/04	1 1 8 Z	
A 61 K 31/505	AAP	A 61 K 31/505	AAP	
	ABL		ABL	
	ACV		ACV	
	ADP		ADP	

審査請求 未請求 請求項の数 2 OL (全 20 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-109884

(22)出願日 平成8年(1996)4月30日

(71)出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72)発明者 米澤 寛信

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 細川 博明

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

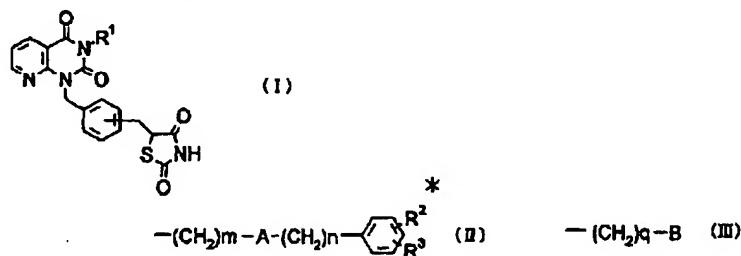
(54)【発明の名称】 ピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 血糖降下およびアルドースリダクターゼ阻害作用を併せ持ち糖尿病の各種合併症の治療に有効な薬物を得る。

【解決手段】 式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体およびそれを含有する医薬組成物。

【化1】



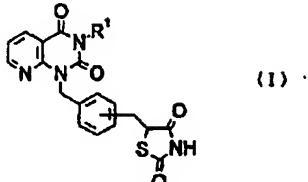
式中、R¹、R²はH、ハロゲン原子、低級アルキル基等、mは整数1～3、nは整数0～1を示し、AはO又

はS、qは整数1～4、Bはヒドロキシ基、低級アルキルカルボニル基等を示す。

【特許請求の範囲】

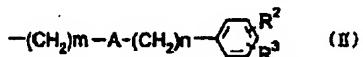
【請求項1】一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体。

【化1】



式(I)中、R¹は低級アルキル基、あるいは下記の一般式(II)または(III)で表される基である。

【化2】



式(II)中、R²、R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、mは1乃至3の整数を示し、nは0乃至1の整数を示し、Aは酸素原子または硫黄原子を示す。

【化3】



式(III)中、qは1乃至4の整数を示し、Bはヒドロキシ基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいアリール基、あるいは置換基を有してもよいアリールカルボニル基を示す。

【請求項2】請求項1に記載のピリドピリミジン誘導体を含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なピリドピリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。さらに詳しくは血糖降下作用およびアルドースリダクターゼ阻害作用を併せ持つ新規なピリドピリミジン誘導体、及びそれを含有する糖尿病白内障、網膜症、神経障害、腎障害などの糖尿病における各種合併症の予防および治療に有用な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病治療薬としては、早くからインスリン製剤が知られ、使用されてきた。その後経口血糖降下剤として種々のビグアナイト系化合物やスルホニルウレア系化合物が開発され用いられてきた。しかしながらこれらの化合物には問題がある。すなわちインスリン製剤は現在のところ注射剤として使用されており、軽減されているとはいって、その使用時における不便さは患者にとって大きな負担となっている。また、経口血糖降下剤には、乳酸アシドーシスや重篤な低血糖といった副作用がみられ、毒性が低く、有効な糖尿病治療薬の開発が望まれている。血糖降下剤に関する先行技術としては、

USP 4572912号、USP 4645817号およびUSP 4687777号等が知られている。
【0003】近年、糖尿病合併症の発症機序として、組織内ソルビトールの蓄積、増加が注目されグルコースなどのアルドースを還元してソルビトールに変換する酵素であるアルドースリダクターゼ(AR)の活性を阻害する化合物が、白内障、網膜症、神経障害、腎障害の治療に有用であることが文献上示唆されている〔ケイ・エッチ・ギャバイ、エヌ・スパック、エス・ルーラ、メタボリズム(K.H.Gabbay,N.Spack,N.Loo,et al., Metabolism, 28(Suppl.1): 471-476(1979), デイ・ドボルニク、エヌ・シマルードーテキュエスネ、エム・クラミラ、サイエンス(D.Dvornik,N.Simard-Duquesne,M.Kraml, et al., Science), 182;1146-1148(1973), ジェイ・エッチ・キノシタ、デイ・ドボルニク、エム・クラミラ、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ(J.H.Kinosita,D.Dvornik,M.Kurami, et al., Biochem.Biophys.Acta), 158;472-475(1968)参照〕。これらのことよりアルドースリダクターゼ(AR)阻害剤の開発が進められている。アルドースリダクターゼ阻害剤に関する先行技術としてはUSP 4734419号、欧州特許47109号、WO 9212979等が知られている。しかしながら、AR阻害剤はあくまでも糖尿病合併症の対症療法剤であり、糖尿病そのものの治療効果は低いと考えられている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】したがって糖尿病、加えては糖尿病合併症の根本的な治療には血糖降下剤が必要であり、さらにAR阻害作用を併せ持つ血糖降下剤の開発が望まれている。

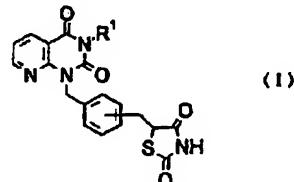
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる状況に鑑み銳意研究を継続した結果、新規なピリドピリミジン誘導体が該要請を満たすものであることを見いたし、以下の本発明を完成するに至った。

【0006】(1)本発明は、一般式(I)で表されるピリドピリミジン誘導体、およびその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物である。

【0007】

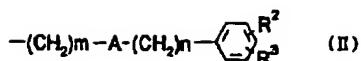
【化4】



【0008】式(I)中、R¹は低級アルキル基、あるいは下記の一般式(II)または(III)で表される基である。

【0009】

【化5】



【0010】式(II)中、R²、R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、mは1乃至3の整数を示し、nは0乃至1の整数を示し、Aは酸素原子または硫黄原子を示す。

【0011】

【化6】



【0012】式(III)中、qは1乃至4の整数を示し、Bはヒドロキシ基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいアリール基、あるいは置換基を有してもよいアリカルボニル基を示す。

【0013】(2)また本発明は、請求項1に記載のビリドピリミジン誘導体、およびその金属塩、付加塩、水和物、溶媒和物、金属塩の水和物、金属塩の溶媒和物、付加塩の水和物、付加塩の溶媒和物を含有してなる医薬組成物である。

【0014】本発明の一般式(I)のビリドピリミジン誘導体において、R¹が示す低級アルキル基は、炭素数1乃至8の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基が望ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ter-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシリル、オクチル等が挙げられる。また一般式(II)においてR²、R³が示すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、低級アルコキシ基としては、上記の低級アルキル基と酸素原子が結合したものが挙げられる。ハロアルキル基は例えばクロロメチル、2,2-ジクロロエチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。一般式(III)においてBが示す低級アルキルカルボニル基は例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等が挙げられ、置換基を有してもよいカルバモイル基は、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、シクロヘキシリカルバモイル、フェニルカルバモイル等が挙げられる。また置換基を有してもよいアリール基は、例えばフェニル、ビフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル等が挙げられ、置換基を有してもよいアリールカルボニル基は、例えばベンゾイル、トルオイル、アニソイル等が挙げられる。

【0015】一般式(I)で表わされるビリドピリミジン誘導体の好適な塩類としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、また例

えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸等の有機酸類との付加塩が挙げられる。

【0016】

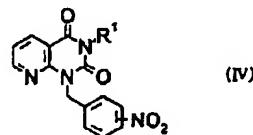
【発明の実施の形態】一般式(I)で表される本発明のビリドピリミジン誘導体の製造法を以下詳細に説明する。

(製造法)一般式(I)において、R¹は低級アルキル基、あるいは一般式(II) (式(II)中、R²、R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、mは1乃至3の整数を示し、nは0乃至1の整数を示し、Aは酸素原子または硫黄原子を示す。)、または(III) (式(III)中、qは1乃至4の整数を示し、Bはヒドロキシ基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいアリール基、あるいは置換基を有してもよいアリールカルボニル基を示す。)である場合の本発明のビリドピリミジン誘導体の製造法は以下の通りである。

【0017】すなわち、下記に示す一般式(IV)で表される化合物を還元すると、一般式(V)で表される化合物を得ることができる。

【0018】

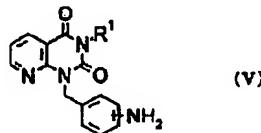
【化7】



【0019】式(IV)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。

【0020】

【化8】



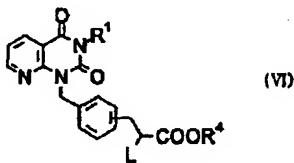
【0021】式(V)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。

【0022】還元の方法としては、接触還元、亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、塩化スズ(II)二水和物による還元等が挙げられるが、好ましくは塩化スズ(II)二水和物が用いられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸等の有機酸類及びこれらの混合物が挙げられる。反応温度は通常、室温から加温下の範囲で行われる。例えば塩化スズ(II)二水和物を用いた還元における溶媒は通常、エタノールで反応温度は室温から還流温度の範囲で行われる。

【0023】一般式(V)で表される化合物は、カラムクロマトグラフィーで精製の後、メイルバインアリレイション反応を行い一般式(VI)で表される化合物を生成する。反応は例えばU.S.P.4461902号及びジャーナルオブメディシナルケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、32巻、421-428、1989年等に記載の方法に準じて行われる。すなわちメイルバインアリレイション反応は通常アセトン、水またはメタノール、エタノール等のアルコール類、好ましくはアセトンまたはアセトンと水の混合物を溶媒とし、常法によるジアゾ化後、酸の存在下、アクリル酸エステル類、次いで触媒量の第一銅塩を加えることにより行われる。

【0024】

【化9】

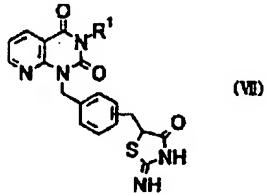


【0025】式(VI)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じであり、R⁴はメチル基あるいはエチル基を示し、Lは塩素、臭素等のハロゲン原子を示す。

【0026】次に一般式(VI)で表わされる化合物を酢酸ナトリウムの存在下、チオ尿素と反応させると一般式(VII)で表される化合物を得ることができる。

【0027】

【化10】



【0028】式(VII)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。

【0029】最後に、一般式(VII)で表わされる化合物を酸加水分解することにより、目的とする一般式(I)で表される化合物を得る。

【0030】酸加水分解反応に好適な酸としては、辛酸、酢酸等の有機酸、硫酸、塩酸等の無機酸が挙げられ、最も好ましくは塩酸を用いる。反応溶媒はエタノール、メタノール等のアルコール類、水、スルホラン、及びこれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水とアルコール類の混合溶媒を用いる。

【0031】前述した製造法で得られる本発明のビリドピリミジン誘導体は、例えば抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等の常法により単離、精製することができる。また、製造法において出発物質

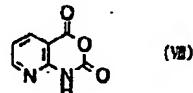
として用いられる一般式(IV)で表わされる化合物は、後述の方法1、方法2、あるいは方法3にて合成することができる。

【0032】(方法1)一般式(IV)で表わされる化合物において、R²は低級アルキル基、あるいは一般式(I)中、R²、R³は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、mは1乃至3の整数を示し、nは0乃至1の整数を示し、Aは酸素原子または硫黄原子を示す。)または(III)(式(III)中、qは1乃至4の整数を示し、Bは低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリール基、あるいは置換基を有してもよいアリールカルボニル基を示す。)である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

【0033】すなわち、下記に示す化合物(VIII)と一般式(IX)で表わされる化合物とを塩基性条件下反応させると化合物(X)が得られる。

【0034】

【化11】



【0035】

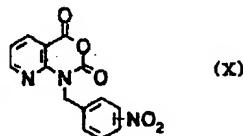
【化12】



【0036】式(IX)中、Xは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示す。

【0037】

【化13】



【0038】この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ビリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノビリジン等のビリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。

【0039】上記の反応は通常種々の溶媒、例えばジクロロメタン、ビリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルスルホキシド等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。特に好ましい溶媒と

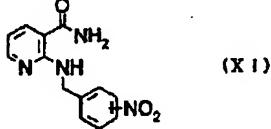
しては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は通常は冷却下から加温下の範囲で反応が行われる。例えば塩基として水素化ナトリウムを用いた場合、反応温度は0°Cから室温が好ましい。

【0040】次に、化合物(X)を浪アンモニア水で開環させることにより、化合物(XI)を得ることができ

る。

【0041】

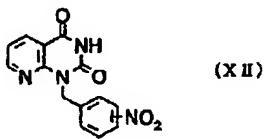
【化14】



【0042】次に、公知の方法（特開昭62-96476号、およびジャーナル オブ メディシナルケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、34巻、1492-1503、1991年参照）に準じて、化合物(XI)にカルボニル化剤を作用させることにより、化合物(XII)を得ることができる。

【0043】

【化15】

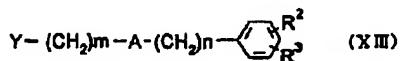


【0044】上記の反応においてカルボニル化剤としては、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ビス(トリクロロメチル)カーボネート等が挙げられ、好ましくは1,1'-カルボニルジイミダゾールが用いられる。反応は好ましくは無溶媒で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、例えばクロロホルム、ジメチルホルムアミド等を用いることもできる。反応温度は通常加温下で行われる。

【0045】更に、化合物(XII)と一般式(XIII)あるいは(XIV)で表される化合物とを塩基性条件下反応させると、一般式(IV)で表される化合物を得る。

【0046】

【化16】



【0047】式(XIII)中、Yは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示し、R¹、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロアルキル基を示し、mは1乃至3の整数を示し、nは0乃至1の整数を示し、Aは酸素原子または硫黄原子を示す。

【0048】

【化17】



【0049】式(IV)中、Zは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示し、qは1乃至4の整数を示し、Bは低級アルキルカルボニル基、置換基を有してもよいアリール基、あるいは置換基を有してもよいアリールカルボニル基を示す。

【0050】この際の塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン、ビリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノビリジン等のビリジン化合物等が挙げられ、好ましくは、炭酸カリウムが用いられる。

【0051】(方法2)一般式(IV)で表わされる化合物において、R¹が上記方法1と同様である場合の化合物の別の合成法は以下の通りである。すなわち、化合物(VIII)と一般式(XV)で表わされる化合物とを塩基性条件下反応させると一般式(XVI)で表わされる化合物が得られる。

【0052】

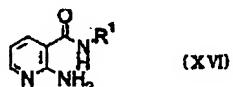
【化18】



【0053】式(XV)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。】

【0054】

【化19】



【0055】式(XVI)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。】

【0056】この際の塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、等のトリアルキルアミン類、ビリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノビリジン等のビリジン化合物類が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミンが用いられる。

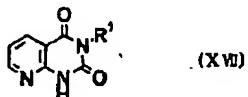
【0057】反応溶媒は、ジクロロメタン、トルエン、ビリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行なわれ、好ましくはトルエンもしくはN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度は通常は冷却下から還流下の範囲で行なわれる。

【0058】次に、前述の方法1に準じて、一般式(XV)

I) で表わされる化合物にカルボニル化剤を作用させることにより、一般式(XVII)で表わされる化合物が得られる。

【0059】

【化20】



【0060】式(XVII)中、R¹は一般式(I)に示す意味と同じである。

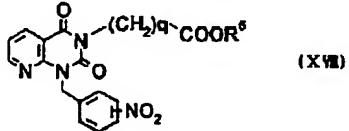
【0061】更に、前述の方法Iに準じて、一般式(XVII)で表わされる化合物と一般式(I)で表わされる化合物とを、アルカリ条件下反応させると、一般式(IV)で表わされる化合物を得る。

【0062】(方法3)一般式(IV)で表わされる化合物において、R¹は一般式(III) (式(III)中、qは1乃至4の整数を示し、Bは置換基を有してもよいカルバモイル基を示す。)である場合の化合物の合成法は以下の通りである。

【0063】すなわち、前述の方法Iあるいは方法2に準じて合成した一般式(XVIII)で表わされる化合物を塩基性条件下エステルの加水分解を行なうと、一般式(XIX)で表わされる化合物を得る。

【0064】

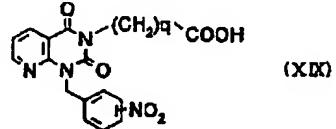
【化21】



【0065】式(XVIII)中、qは一般式(III)に示す意味と同じであり、R'はメチル基あるいはエチル基を示す。

【0066】

【化22】

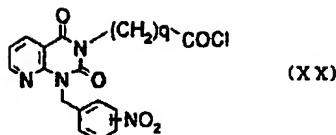


【0067】式(XIX)中、qは一般式(III)に示す意味と同じである。

【0068】次に、一般式(XIX)で表わされる化合物にハロゲン化試薬を作用させることにより、一般式(XX)で表わされる酸ハロゲン化物を得ることができる。

【0069】

【化23】



【0070】式(XX)中、qは一般式(III)に示す意味と同じである。

【0071】この際のハロゲン化試薬としては、塩化ホスホリル、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等が挙げられるが、好ましくは塩化チオニルを用いる。

【0072】最後に、一般式(XX)で表わされる化合物に、塩基性条件下、一般式(XXI)で表わされるアミノ化合物、あるいは一般式(XXII)で表わされるビペラジニル化合物を反応させ、一般式(IV)で表わされる化合物を得た。

【0073】

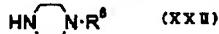
【化24】



【0074】式(XXI)中、R⁵、R⁷はそれぞれ独立して低級アルキル基を示す。

【0075】

【化25】



【0076】式(XXII)中、R⁵は低級アルキル基を示す。

【0077】本発明のビリドピリミジン誘導体は優れた血糖降下作用とAR阻害作用を有しており、糖尿病合併症の予防ならびに治療において有効である。本発明の化合物を糖尿病合併症の予防ならびに治療を目的としてヒトに投与する場合はこれを内用、外用または局所投与に適した有機または無機の補助成分と共に固形製剤、半固形製剤または液状製剤として、経口的あるいは非経口的に投与可能である。その投与形態としては、経口製剤として錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、非経口製剤としては座剤、注射剤、点滴剤、外用剤などとすることができる。

【0078】投与量は症状の程度、患者の年齢、疾病的進度などによって著しく異なるが、通常一日あたり0.01mg/kg乃至200mg/kg、好ましくは0.05mg/kg乃至50mg/kg、より好ましくは0.1mg/kg乃至10mg/kgの割合で、一日一乃至数回に分けて投与することができる。

【0079】製剤化にあたっては通常の製剤拘体を用い、当該技術分野における常法によってこれをなすことができる。すなわち、経口的固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤および必要に応じて結合剤、崩壊剤、

11

滑沢剤、着色剤、調味剤、防腐剤、などを加えた後、常法に従い錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、被覆剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルスターク、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ベクチンなどが用いられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。着色剤としては、医薬品への添加が許可されているものが用いられる。調味剤、防腐剤としては、例えばココア末、ハッカ油、ハッカ脑、竜脑、芳香酸、ケイ皮末などが用いられる。これらの錠剤、顆粒剤に糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じて適宜コーティングを施すことは何ら差し支えない。注射剤を調製する場合には必要に応じて主薬にpH調製剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し常法により、皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

【0080】

【実施例】以下、実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中に述べる化合物の物性値は、プロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、Varian Unity 400(400MHz)を用いて測定した。

【0081】(実施例1)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン(SSK)の合成法

(A) 1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサンおよび1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサンの合成法

2,3-ビリジンジカルボン酸無水物(40.0g, 0.27mol)のクロロホルム懸濁液(180ml、エタノールフリー)にトリメチルシリルアジド(37.4ml, 0.28mol)を加え、反応が開始するまで注意深く加熱した。最初の急激な窒素の発生がおさまった後、更に加熱還流を行った。氷冷下にて反応液にエタノール(15.8ml, 0.27mol)を加え、更に15分間攪拌した後析出した沈殿を濾取、乾燥した。この沈殿物をアセトニトリル(360ml)中にて1時間加熱還流した後析出した沈殿を濾取し、乳白色粉末状の標記化合物(34.0g, 77%)を混合物として得た。尚、1,2-ジヒド

12

ロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサンおよび1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサンの生成比は、400MHzNMRより4:1であった。

【0082】(B) 1,2-ジヒドロ-1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサンの合成法

n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(6.4g, 0.16mol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(200ml)中に1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサンおよび1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソピリド[3,2-d]-3,1-オキサンの混合物(24.0g, 0.15mol)を氷冷下少量ずつ加え、室温にて30分間攪拌した後、ニトロベンジルプロミド(34.8g, 0.16mol)のジメチルホルムアミド溶液(80ml)を氷冷下滴下し、更に室温にて3時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ析出した沈殿を濾取、乾燥し、薄桃色粉末状の標記粗化合物(37.6g, 86%)を得た。

【0083】(C) 2-[N-(4-ニトロベンジル)]アミノニコチン酸アミドの合成法

1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソピリド[2,3-d]-3,1-オキサン(37.6g, 0.13mol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(240ml)中に、氷冷下、2.5%アンモニア水(60ml)を滴下し1時間攪拌した。反応液を2N塩酸で中和して析出した沈殿を濾過、水洗、乾燥し、黄土色粉末状の標記粗化合物(27.2g, 80%)を得た。

【0084】(D) 1-(4-ニトロベンジル)-

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

2-[N-(4-ニトロベンジル)]アミノニコチン酸アミド(27.0g, 99mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(32.2g, 198mmol)を130℃にて融解させ、更に30分間攪拌した。反応液を冷却し生じた固体をエタノールを加えて洗浄、濾取、乾燥した後、茶色粉末状の標記化合物(24.0g, 81%)を得た。

【0085】(E) 1-(4-ニトロベンジル)-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン(2.78g, 9.4mmol)、2-(ベンジルオキシ)エチルプロミド(2.21g, 10.3mmol)および炭酸カリウム(1.94g, 14.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を加えて、60℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで

乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色アモルファス状の標記化合物（3.68 g, 9.1%）を得た。

【0086】(F) 1-[4-(4-アミノベンジル)-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-[4-(4-ニトロベンジル)-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン（8.00 g, 18.5 mmol）をエタノール（40 ml）に溶解させ、塩化ズス（I I）二水和物（16.7 g, 74.0 mmol）を加えて、1時間還流した。反応液を水で希釈して2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色アモルファス状の標記粗化合物（7.35 g, 9.9%）を得た。

【0087】(G) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-[4-(4-アミノベンジル)-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン（3.48 g, 8.65 mmol）のアセトン溶液（12 ml）に蒸留水（3 ml）、4.7%臭化水素酸（3 ml, 25.9 mmol）を加えた後、5°C以下にて亜硝酸ナトリウム（0.68 g, 9.5 mmol）の水溶液（3 ml）を滴下し、30分間攪拌した。更にアクリル酸エチル（5.63 ml, 51.9 mmol）を加え、反応液を40°Cとした後、酸化銅（I）（0.13 g, 0.87 mmol）を少量ずつ加えた。反応液を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状の標記化合物（3.54 g, 72%）を得た。

【0088】(H) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン（8.46 g, 14.9 mmol）、チオ尿素（1.25 g, 16.4 mmol）および酢酸ナトリウム（1.35 g, 16.4 mmol）のエタノール溶液（70 ml）を一夜還流した。反応液を冷却して析出した沈殿を濾取した後、エタノールで洗浄して白色粉末

状の標記粗化合物（7.30 g, 定量的）を得た。

【0089】(I) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン（4.92 g, 10.2 mmol）のエタノール溶液（100 ml）に2N塩酸（50 ml）を加えて一夜還流した。エタノールを留去した後、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファス状の標記化合物（4.08 g, 8.3%）を得た。この化合物のNMRデータを以下に示す。

【0090】¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, TMS) δ: 3.07 (1H, dd, J = 10.0, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.37 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 4.0, 10.0 Hz), 4.54 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18~7.26 (6H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz)

【0091】(実施例2)

30 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン (SSL) の合成法

(A) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

40 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン（1.00 g, 2.0 mmol）を塩化メチレン（5 ml）に溶解させ、窒素雰囲気下、0°Cで三臭化ホウ素（2 ml）を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファス状の標記化合物（0.68 g, 8.6%）を得た。この化合物のNMRデータを以下に示す。

【0092】¹H-NMR (CDCl₃, DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 3.08 (1H, d,

15

d, $J = 10.1, 14.3\text{Hz}$, 3.44 (1H, dd, $J = 3.8, 14.3\text{Hz}$), 3.87 (2H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.31 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.43 (1H, dd, $J = 3.8, 10.1\text{Hz}$), 5.54 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J = 4.8, 7.9\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.68 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8\text{Hz}$)

【0093】(実施例3)

1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - (4-フェニルブチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン (SSM) の合成法

(A) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - (4-フェニルブチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (E) と同様に、実施例1 (D) で得たビリドピリミジン 2.00g (6.70mmol)、4-フェニルブチルプロミド 1.57g (7.38mmol)、炭酸カリウム 1.39g (10.05mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 7m1 を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (1.54g, 53%)を得た。

【0094】(B) 1 - (4-アミノベンジル) - 3 - (4-フェニルブチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F) と同様に、実施例3 (A) で得たニトロ体 1.54g (3.58mmol)、塩化ズズ (II) 二水和物 3.23g (14.31mmol)、エタノール 20m1 を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物 (1.23g, 86%)を得た。

【0095】(C) 1 - [4 - (2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル] - 3 - (4-フェニルブチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G) と同様に、実施例3 (B) で得たアミン体 1.23g (3.07mmol)、47% 奧化水素酸 3.23g (14.31mmol)、亜硝酸ナトリウム 233mg (3.38mmol)、アセトン 5ml、アクリル酸エチル 2.00ml (18.42mmol)、酸化銅 (I) 46mg (0.31mmol) を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (0.53g, 31%)を得た。

【0096】(D) 1 - [(4 - ((2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル)ベンジル] - 3 - (4-フェニル)ブチル - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (H) と同様に、実施例3 (C) で得たハロエステル体 320mg (0.57mmol)、チオ尿素 47mg (0.62mmol)、酢酸ナトリウム 51mg (0.62mmol)

50

16

1)、エタノール 5m1 を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (0.16g, 58%)を得た。

【0097】(E) 1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - (4-フェニルブチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (1) と同様に、実施例3 (D) で得たイミン体 0.10g (0.57mmol)、2N 塩酸 1.0m1 (0.62mmol)、エタノール 2m1 を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (0.08g, 80%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0098】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, TMS) δ : 1.67~1.77 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.07 (1H, dd, $J = 9.8, 14.0\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 3.8, 14.0\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J = 3.8, 9.8\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.16~7.27 (6H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 1.8, 7.9\text{Hz}$), 8.65 (1H, dd, $J = 1.8, 4.8\text{Hz}$)

【0099】(実施例4)

1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - (4-ビフェニルメチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン (SSN) の合成法

(A) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - (4-ビフェニルメチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (E) と同様に、実施例1 (D) で得たビリドピリミジン 100mg (0.33mmol)、4-(プロモメチル)ビフェニル 92mg (0.37mmol)、炭酸カリウム 70mg (0.50mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 1m1 を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (65mg, 42%)を得た。

【0100】(B) 1 - (4-アミノベンジル) - 3 - (4-ビフェニルメチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F) と同様に、実施例4 (A) で得たニトロ体 0.75g (1.61mmol)、塩化ズズ (II) 二水和物 1.45g (6.44mmol)、エタノール 10m1 を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物 (0.82g, 89%)を得た。

【0101】(C) 1 - [4 - (2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル] - 3 - (4-ビフェニルメチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G) と同様に、実施例4 (B) で得たアミン

17

体622mg(1.43mmol)、47%臭化水素酸0.5ml(4.29mmol)、亜硝酸ナトリウム108mg(3.38mmol)、アセトン5ml、アクリル酸エチル0.93ml(8.58mmol)、酸化銅(I)20mg(0.14mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物(0.48g, 56%)を得た。

【0102】(D) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例4(C)で得たハロエステル体470mg(0.79mmol)、チオ尿素86mg(0.86mmol)、酢酸ナトリウム71mg(0.86mmol)、エタノール5mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物(0.40g, 定量的)を得た。

【0103】(E) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(I)と同様に、実施例4(D)で得たイミン体0.40g(0.79mmol)、2N塩酸4.0ml、エタノール8mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(400mg, 98%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0104】¹H-NMR(CDC1_s, 400MHz, TMS) δ: 3.09(1H, dd, J=9.9, 14.1Hz), 3.49(1H, dd, J=3.8, 14.1Hz), 4.48(1H, dd, J=3.8, 9.9Hz), 5.31(2H, s), 5.56(2H, s), 7.22(1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.15~7.60(13H, m), 8.49(1H, dd, J=2.0, 7.7Hz), 8.66(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

【0105】(実施例5)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジン(SSO)の合成法

(A) 1-(4-ニトロベンジル)-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(E)と同様に、実施例1(D)で得たビリドビリミジン2.00g(6.70mmol)、β-ブロモフェネトール1.48g(7.37mmol)、炭酸カリウム1.39g(10.05mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド14mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.70g, 60%)を得た。

18

【0106】(B) 1-(4-アミノベンジル)-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(F)と同様に、実施例5(A)で得たニトロ体1.70g(4.06mmol)、塩化スズ(II)二水和物3.67g(18.25mmol)、エタノール20mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(1.53g, 97%)を得た。

【0107】(C) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例5(B)で得たアミン体1.53g(3.94mmol)、47%臭化水素酸1.4ml(11.82mmol)、亜硝酸ナトリウム300mg(4.33mmol)、アセトン8ml、アクリル酸エチル2.56ml(23.84mmol)、酸化銅(I)58mg(0.39mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.44g, 66%)を得た。

【0108】(D) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例5(C)で得たハロエステル体1.44g(2.61mmol)、チオ尿素218mg(2.87mmol)、酢酸ナトリウム235mg(2.87mmol)、エタノール10mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物(1.18g, 96%)を得た。

【0109】(E) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(フェニルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(I)と同様に、実施例5(D)で得たイミン体1.18g(2.51mmol)、2N塩酸12.5ml、エタノール25mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.14g, 97%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0110】¹H-NMR(CDC1_s, 400MHz, TMS) δ: 3.09(1H, dd, J=9.9, 14.1Hz), 3.49(1H, dd, J=3.7, 14.1Hz), 4.28(2H, t, J=6.0Hz), 4.48(1H, d, J=3.7, 9.9Hz), 4.54(2H, d, J=6.0Hz), 5.55(2H, s), 6.85~6.93(3H, m), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.21~7.23(3H, m), 7.46(2H, d, J=8.1Hz), 8.2, 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.7Hz), 8.

6.7 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz)

【0111】(実施例6)

1 - {3 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (SSP) の合成法

(A) 1 - (3-ニトロベンジル) - 3 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (E) と同様に、実施例1 (D) で得たピリドピリミジン 1.70 g (5.70 mmol)、2 - (ベンジルオキシ)エチルプロミド 1.35 g (6.27 mmol)、炭酸カリウム 1.18 g (8.55 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 12 ml を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (2.53 g, 定量的)を得た。

【0112】(B) 1 - (3-アミノベンジル) - 3 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F) と同様に、実施例5 (A) で得たニトロ体 2.53 g (5.70 mmol)、塩化ズズ (II) 二水和物 5.14 g (22.80 mmol)、エタノール 12 ml を用いて、薄黄色非晶状の標記化合物 (2.31 g, 定量的)を得た。

【0113】(C) 1 - [3 - (2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル] - 3 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G) と同様に、実施例6 (B) で得たアミン体 2.31 g (5.74 mmol)、47%臭化水素酸 1.9 ml (17.22 mmol)、亜硝酸ナトリウム 4.35 mg (6.31 mmol)、アセトン 20 ml、アクリル酸エチル 3.73 ml (34.44 mmol)、酸化銅 (I) 8.5 mg (0.57 mmol) を用いて、無色油状の標記化合物 (1.42 g, 44%)を得た。

【0114】(D) 1 - {3 - [(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - [2 - (ベンジルオキシ)エチル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (H) と同様に、実施例6 (C) で得たハロエステル体 1.40 g (2.47 mmol)、チオ尿素 2.07 mg (2.72 mmol)、酢酸ナトリウム 2.23 mg (2.72 mmol)、エタノール 12 ml を用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物 (1.10 g, 87%)を得た。

【0115】(E) 1 - {3 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 -

(2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (I) と同様に、実施例6 (D) で得たイミン体 1.10 g (2.13 mmol)、2 N 塩酸 13 ml、エタノール 25 ml を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (1.01 g, 92%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0116】¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, TM S) δ: 3.17 (1H, dd, J = 8.4, 14.1 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 4.0, 14.1 Hz), 3.79~3.87 (2H, m), 4.36~4.39 (2H, m), 4.45 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 4.57 (2H, s), 5.53 (2H, q, J = 14.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20~7.31 (8H, m), 7.42 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 2.0, 7.7 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz)

【0117】(実施例7)

1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - [3 - (フェニルオキシ)プロビル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (SSQ) の合成法

(A) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - [3 - (フェニルオキシ)プロビル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (E) と同様に、実施例1 (D) で得たピリドピリミジン 2.50 g (8.38 mmol)、3 - (フェニルオキシ)プロビルプロミド 1.98 g (9.22 mmol)、炭酸カリウム 1.74 g (12.57 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (2.53 g, 70%)を得た。

【0118】(B) 1 - (4-アミノベンジル) - 3 - [3 - (フェニルオキシ)プロビル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F) と同様に、実施例7 (A) で得たニトロ体 2.53 g (5.85 mmol)、塩化ズズ (II) 二水和物 5.28 g (23.40 mmol)、エタノール 20 ml を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物 (2.48 g, 定量的)を得た。

【0119】(C) 1 - [4 - (2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル] - 3 - [3 - (フェニルオキシ)プロビル] - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G) と同様に、実施例7 (B) で得たアミン体 2.48 g (6.16 mmol)、47%臭化水素酸 2.0

21

6ml (18.49mmol)、亜硝酸ナトリウム46.8mg (8.78mmol)、アセトン20ml、アクリル酸エチル4.00ml (36.98mmol)、酸化銅(I) 9.2mg (0.62mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (2.27g, 65%)を得た。

【0120】(D) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[3-(フェニルオキシ)プロピル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (H)と同様に、実施例7 (C)で得たハロエステル体2.25g (3.98mmol)、チオ尿素33.3mg (4.38mmol)、酢酸ナトリウム35.9mg (4.38mmol)、エタノール20mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物 (1.88g, 92%)を得た。

【0121】(E) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[3-(フェニルオキシ)プロピル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (I)と同様に、実施例7 (D)で得たイミン体1.88g (3.56mmol)、2N塩酸20ml、エタノール40mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (1.72g, 91%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0122】¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) δ: 2.20~2.24 (2H,m), 3.08 (1H,dd,J=9.7, 14.1Hz), 3.48 (1H,dd,J=3.8, 14.1Hz), 4.07 (2H,t,J=7.0Hz), 4.32 (2H,t,J=7.0Hz), 4.47 (1H,dd,J=3.8, 9.7Hz), 5.52 (2H,s), 6.78~6.93 (3H,m), 7.13 (2H,d, J=8.1Hz), 7.20~7.26 (3H,m), 7.44 (2H,d,J=8.1Hz), 8.45 (1H,d,d,J=2.0, 7.5Hz), 8.67 (1H,dd,J=2.0, 4.8Hz)

【0123】(実施例8)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (SSR) の合成法

(A) 1-(4-ニトロベンジル)-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (E)と同様に、実施例1 (D)で得たピリドピリミジン2.50mg (8.38mmol)、2-ビリジンエチルプロミド1.72mg (9.22mmol)、炭酸カリウム1.74mg (12.57mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド10mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (3.18g, 94%)を得た。

22

【0124】(B) 1-(4-アミノベンジル)-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F)と同様に、実施例8 (A)で得たニトロ体3.18g (7.88mmol)、塩化スズ(II)二水和物7.11g (31.53mmol)、エタノール50mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記粗化合物 (1.00g, 34%)を得た。

【0125】(C) 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニル)ベンジル]-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G)と同様に、実施例8 (B)で得たアミン体1.00g (2.68mmol)、47%臭化水素酸0.93ml (8.04mmol)、亜硝酸ナトリウム0.20g (2.95mmol)、アセトン10ml、アクリル酸エチル1.75ml (16.08mmol)、酸化銅(I) 40mg (0.27mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (0.57g, 40%)を得た。

【0126】(D) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (H)と同様に、実施例8 (C)で得たハロエステル体0.55g (1.02mmol)、チオ尿素8.6mg (1.13mmol)、酢酸ナトリウム9.3mg (1.13mmol)、エタノール5mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物 (0.15g, 30%)を得た。

【0127】(E) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(2-ビリジンエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (I)と同様に、実施例8 (D)で得たイミン体0.15g (0.31mmol)、2N塩酸3ml、エタノール6mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (4.0mg, 27%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0128】¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz, TMS) δ: 3.06~3.10 (3H,m), 3.89 (1H,m), 4.34 (2H,t,J=8.0Hz), 4.83 (1H,dd,J=4.0, 9.2Hz), 5.42 (2H,s), 7.16~7.19 (3H,m), 7.23~7.27 (3H,m), 7.34 (1H,dd,J=4.8, 7.0Hz), 7.86 (1H,dd,J=1.8, 7.6Hz), 8.40~8.42 (2H,m), 8.69 (1H,dd,J=1.8, 4.8Hz)

【0129】(実施例9)

50

23

1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSS)の合成法
 (A) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(E)と同様に、実施例1(D)で得たビリドビリミジン2.50g(8.38mmol)、2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチルプロミド2.37g(9.22mmol)、炭酸カリウム1.74g(12.57mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド20mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(2.68g, 67%)を得た。

[0130] (B) 1 - (4-アミノベンジル) - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(F)と同様に、実施例9(A)で得たニトロ体2.68g(5.65mmol)、塩化ズズ(II)二水和物5.10g(22.60mmol)、エタノール10mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(2.43g, 97%)を得た。

[0131] (C) 1 - [4 - (2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル] - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例9(B)で得たアミン体2.43g(5.47mmol)、47%臭化水素酸1.83ml(16.41mmol)、亜硝酸ナトリウム0.42g(6.01mmol)、アセトン20ml、アクリル酸エチル3.55ml(32.82mmol)、酸化銅(I)8.2mg(0.55mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.90g, 57%)を得た。

[0132] (D) 1 - {4 - [(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例9(C)で得たハロエステル体1.90g(3.12mmol)、チオ尿素261mg(3.43mmol)、酢酸ナトリウム281mg(3.43mmol)、エタノール15mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物(1.74g, 定量的)を得た。

[0133] (E) 1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - {2 - [4-(イソプロピル)ベンジルオキシ]エチ

24

ル} - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法
 実施例1(I)と同様に、実施例9(D)で得たイミン体1.74g(3.12mmol)、2N塩酸15ml、エタノール30mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.10g, 63%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, TMS) δ : 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 9.9, 14.1\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 3.8, 14.1\text{Hz}$), 3.78 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.37 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J = 3.8, 9.9\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.10~7.26 (7H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.66 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8\text{Hz}$)

[0135] (実施例10)

1 - {4 - [(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル} - 3 - (N,N-ジメチルカルバモイルメチル) - 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSSJ)の合成法

(A) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - エトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法
 n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(0.89g, 22.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(40ml)中に1 - (4-ニトロベンジル) - 2,

4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(6.00g, 20.12mmol)を氷冷下少量ずつ加え、室温にて30分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル(2.45ml, 22.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)を氷冷下滴下し、更に室温にて3時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ析出した沈殿を濾取、乾燥した後、薄黄色粉末状の標記粗化合物(6.36g, 82%)を得た。

[0136] (B) 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法
 1 - (4-ニトロベンジル) - 3 - エトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(6.36g, 16.55mmol)をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)溶液(40ml)に溶解し、2当量の2N水酸化ナトリウム水溶液(16.5ml, 33.10mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液を1N塩酸を加えて酸性(pH3)として酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色アモルファス状の標記化合物 (5.64 g, 9.6%)を得た。

【0137】(C) 1-(4-ニトロベンジル)-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

1-(4-ニトロベンジル)-3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (2.50 g, 7.02 mmol) に塩化チオニル (1.0 ml) を加えて、外浴 100°C で 1 時間攪拌した。放冷後、過剰の塩化チオニルを減圧留去して、黄色油状の酸クロリドを得た。続いて、ジメチルアミン塩酸塩 (0.69 g, 8.42 mmol) のクロロホルム溶液 (1.5 ml) に、トリエチルアミン (2.94 ml, 21.06 mmol) を加えて、氷冷下、上記酸クロリドのクロロホルム溶液 (5 ml) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈してクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色アモルファス状の標記化合物 (1.66 g, 62%)を得た。

【0138】(D) 1-(4-アミノベンジル)-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

1-(4-ニトロベンジル)-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (1.66 g, 4.33 mmol) をエタノール (1.5 ml) に溶解させ、塩化ズス (II) 二水和物 (3.91 g, 17.32 mmol) を加えて 2 時間還流した。反応液を水で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色アモルファス状の標記粗化合物 (1.44 g, 94%)を得た。

【0139】(E) 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

1-(4-アミノベンジル)-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (1.44 g, 4.08 mmol) のアセトン溶液 (1.2 ml) に蒸留水 (3 ml)、4.7% 喀啶水素酸 (1.41 ml, 12.24 mmol) を加えた後、5°C 以下にて亜硝酸ナトリウム (0.31 g, 4.49 mmol) の水溶液を滴下し、30 分間攪拌した。更にアクリル酸エチル (2.65 ml, 24.50

48 mmol) を加え、反応液を 40°C とした後、酸化銅 (I) (61 mg, 0.41 mmol) を少量ずつ加えた。反応液を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状の標記化合物 (1.82 g, 86%)を得た。

【0140】(F) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (1.80 g, 3.48 mmol)、チオ尿素 (0.32 g, 4.17 mmol) および酢酸ナトリウム (0.34 g, 4.17 mmol) のエタノール溶液 (2.0 ml) を一晩還流した。反応液を冷却して析出した沈殿を濾取した後、エタノールで洗浄して、白色粉末状の標記粗化合物 (1.10 g, 68%)を得た。

【0141】(G) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン (1.10 g, 2.38 mmol) のエタノール溶液 (2.0 ml) に 2N 塩酸 (1.1 ml) を加えて 5 時間還流した。反応液はエタノールを留去し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファス状の標記化合物 (0.90 g, 81%)を得た。この物の NMR データを以下に示す。

【0142】¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, TMS) δ: 2.99 (3H, s), 3.08 (1H, d, J = 9.7, 14.1 Hz), 3.12 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 3.7, 14.1 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 3.7, 9.7 Hz), 4.90 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.0, 7.7 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz)

【0143】(実施例 11)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSSK)の合成法

(A) 1-(4-ニトロベンジル)-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例10(C)と同様に、実施例10(B)で得たカルボン酸2.50g(7.02mmol)、塩化チオニル5ml、1,1-メチルビペラジン0.93ml(8.42mmol)、トリエチルアミン1.96ml(14.04mmol)、クロロホルム20mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(2.20g, 71%)を得た。

【0144】(B) 1-(4-アミノベンジル)-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例10(D)と同様に、実施例11(C)で得た二トロ体1.98g(4.31mmol)、塩化ズズ(II)二水和物3.89g(17.24mmol)、エタノール20mlを用いて、黄色アモルファス状の標記化合物(1.74g, 99%)を得た。

【0145】(C) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例10(E)と同様に、実施例11(B)で得たアミン体1.81g(4.43mmol)、47%臭化水素酸1.54ml(13.29mmol)、亜硝酸ナトリウム0.34g(4.87mmol)、アセトン10ml、アクリル酸エチル2.88ml(26.58mmol)、酸化銅(I)65mg(0.44mmol)を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(1.42g, 56%)を得た。

【0146】(D) 1-[4-((2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル)ベンジル]-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例10(F)と同様に、実施例11(C)で得たハロエステル体1.40g(2.45mmol)、チオ尿素220mg(2.93mmol)、酢酸ナトリウム240mg(2.93mmol)、エタノール10mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(0.46g, 36%)を得た。

【0147】(E) 1-[4-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル)ベンジル]-3-[(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビ

リド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例10(G)と同様に、実施例11(D)で得たアミン体0.85g(1.63mmol)、2N塩酸8ml、エタノール10mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(0.11g, 13%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0148】¹H-NMR(CDCI), 400MHz, TMS) δ: 2.32(3H,s), 2.43~2.53(4H,br), 3.13(1H,dd,J=9.2, 14.1Hz), 3.41(1H,dd,J=3.7, 14.1Hz), 3.51~3.64(4H,br), 4.47(1H,dd,J=3.7, 9.2Hz), 4.91(2H,s), 5.55(2H,s), 7.16(2H,d,J=8.0Hz), 7.23(1H,dd,J=4.8, 7.7Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 8.46(1H,dd,J=2.0, 7.7Hz), 8.68(1H,dd,J=2.0, 4.8Hz)

【0149】(実施例12)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(4-オキソベンチル)

20 -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSSL)の合成法

(A) 1-(4-ニトロベンジル)-3-(4-オキソベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(4.00g, 13.41mmol)、5-クロロ-2-ペニタノン(1.84ml, 16.09mmol)、ヨウ化カリウム(2.67g, 16.09mmol)および炭酸カリウム(3.71g, 26.82mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(160ml)を加えて、60°Cで2日間攪拌した。反応液を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を餽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色アモルファス状の標記化合物(2.90g, 57%)を得た。

【0150】(B) 1-(4-アミノベンジル)-3-(4-オキソベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(F)と同様に、実施例12(A)で得た二トロ体2.69g(7.01mmol)、塩化ズズ(II)二水和物6.33g(28.04mmol)、エタノール25mlを用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(2.45g, 99%)を得た。

【0151】(C) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-(4-オキソベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例12(B)で得たアミ

ン体1.43g(4.06mmol)、47%臭化水素酸1.41ml(12.18mmol)、亜硝酸ナトリウム0.31g(4.47mmol)、アセトン10ml、アクリル酸エチル2.64ml(24.36mmol)、酸化錫(I)61mg(0.41mmol)を用いて、黄色油状の標記化合物(1.50g, 72%)を得た。

【0152】(D) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-(4-オキソベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例12(C)で得たハロエステル体1.47g(2.85mmol)、チオ尿素260mg(3.41mmol)、酢酸ナトリウム280mg(3.41mmol)、エタノール15mlを用いて、引き続き、実施例1(I)と同様に、2N塩酸10mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.07g, 80%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0153】¹H-NMR(CDC1, 400MHz, TMS) δ: 1.98(2H, dt, J=7.1Hz), 2.11(3H, s), 2.52(2H, t, J=7.1Hz), 3.11(1H, dd, J=9.5, 14.1Hz), 3.48(1H, dd, J=3.9, 14.1Hz), 4.10(2H, t, J=7.1Hz), 4.49(1H, dd, J=3.9, 8.5Hz), 5.54(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.45(2H, d, J=8.0Hz), 8.46(1H, dd, J=1.8, 7.7Hz), 8.67(1H, d, J=1.8, 4.8Hz)

【0154】(実施例13)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSSM)の合成法

(A) 1-(4-ニトロベンジル)-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(0.24g, 5.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(15ml)中に1-(4-ニトロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(1.60g, 5.36mmol)を冰冷下少量ずつ加え、室温にて30分間攪拌した後、プロモアセトフェノン(1.17g, 5.90mmol)のジメチルホルムアミド溶液(3ml)を冰冷下滴下し、更に室温にて3時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、橙色アモルファス状の標記化合物(1.75g, 78%)を得た。

【0155】(B) 1-(4-アミノベンジル)-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法
実施例1(F)と同様に、実施例13(A)で得たニトロ体1.68g(4.03mmol)、塩化ズス(II)二水和物3.64g(16.14mmol)、エタノール34mlを用いて、薄茶色アモルファス状の標記化合物(1.53g, 88%)を得た。

【0156】(C) 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例13(B)で得たアミン体1.59g(4.12mmol)、47%臭化水素酸1.43ml(12.36mmol)、亜硝酸ナトリウム0.31g(4.53mmol)、アセトン10ml、アクリル酸エチル2.68ml(24.72mmol)、酸化錫(I)61mg(0.41mmol)を用いて、茶色油状の標記化合物(2.28g, 定量的)を得た。

【0157】(D) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例13(C)で得たハロエステル体2.28g(4.12mmol)、チオ尿素310mg(4.12mmol)、酢酸ナトリウム340mg(4.12mmol)、エタノール(20ml)を用いて、薄黄色アモルファス状の標記粗化合物(1.24g, 60%)を得た。

【0158】(E) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-フェナシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(I)と同様に、実施例12(D)で得たイミン体1.24g(2.48mmol)、2N塩酸12ml、エタノール20mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(1.13g, 91%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0159】¹H-NMR(CDC1, 400MHz, TMS) δ: 3.08(1H, dd, J=9.9, 14.1Hz), 3.49(1H, dd, J=3.7, 14.1Hz), 4.48(1H, dd, J=3.7, 8.9Hz), 5.54(2H, s), 5.57(2H, s), 7.15~7.65(9H, m), 7.25(1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.7Hz), 8.70(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

【0160】(実施例14)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒド

ロビリド [2,3-d] ピリミジン (SSSN) の合成法

(A) 2-アミノ-N-[2-(ベンジルチオ)エチル]ニコチンアミドの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド [2,3-d]-3,1-オキサジンおよび1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド [3,2-d]-3,1-オキサジンの(4:1)混合物(10.0 g, 60.93 mmol)とベンジルチオエチルアミン塩酸塩(12.41 g, 60.93 mmol)をトルエン(120 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(17.88 ml, 127.95 mmol)を加えて一夜還流した。反応液を酢酸エチルで抽出して、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、茶色固体の標記化合物(13.01 g, 74%)を得た。

[0161] (B) 3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

2-アミノ-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]ニコチンアミド(13.01 g, 45.27 mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(14.68 g, 90.54 mmol)を130°Cにて融解させ、さらに30分間攪拌した。反応液を冷却し生じた固体にエタノールを加えて洗浄、濾取、乾燥し、白色粉末状の標記化合物(12.19 g, 86%)を得た。

[0162] (C) 1-(4-ニトロベンジル)-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(0.92 g, 22.98 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液(30 ml)中に3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン(6.0 g, 19.15 mmol)を氷冷下少量ずつ加え、室温にて30分間攪拌した。4-ニトロベンジルプロミド(4.55 g, 21.07 mmol)を氷冷下少量ずつ加えて、更に室温にて3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出して、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファス状の標記化合物(7.88 g, 92%)を得た。

[0163] (D) 1-(4-アミノベンジル)-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1(F)と同様に、実施例14(C)で得たニトロ体7.88 g(17.57 mmol)、塩化ズズ(II)二水和物15.86 g(70.29 mmol)、エタノール40 ml

50

を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(5.81 g, 79%)を得た。

[0164] (E) 1-[4-(2-プロモ-2-エトキシカルボニル)ベンジル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例14(D)で得たアミン体5.81 g(13.88 mmol)、47%臭化水素酸4.64 ml(41.65 mmol)、亜硝酸ナトリウム1.05 g(15.27 mmol)、アセトン20 ml、アクリル酸エチル9.03 ml(83.30 mmol)、酸化銅(I)206 mg(1.39 mmol)を用いて、白色アモルファス状の標記化合物(5.00 g, 62%)を得た。

[0165] (F) 1-(4-[2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル]メチル)ベンジル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例14(E)で得たハロエステル体5.00 g(8.58 mmol)、チオ尿素719 mg(9.44 mmol)、酢酸ナトリウム774 mg(9.44 mmol)、エタノール40 mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物(4.56 g, 定量的)を得た。

[0166] (G) 1-(4-[2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル]メチル)ベンジル]-3-[2-(ベンジルチオ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1(I)と同様に、実施例14(F)で得たイミン体4.56 g(8.58 mmol)、2N塩酸50 ml、エタノール100 mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(3.52 g, 77%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

[0167] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, TMS) δ: 3.09 (1H, dd, J = 9.7, 14.1 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 3.8, 14.1 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.31 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 3.8, 9.7 Hz), 5.54 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 7.20~7.36 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 2.0, 7.7 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz)

[0168] (実施例15)

1-[4-[2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル]メチル]ベンジル]-3-[2-(4-プロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジン (SSSO) の合成法

(A) 2-アミノ-N-[2-(4-プロモ-2-フ

ルオロベンジルオキシ)エチル]ニコチンアミドの合成法

実施例14(A)と同様に、実施例1(A)で得たオキサジン2.79g(17.0mmol)、2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチルアミン8.11g(17.0mmol)、トリエチルアミン2.73ml(19.2mmol)、トルエン50mlを用いて、黄色固体の標記化合物(3.90g, 62%)を得た。

[0169] (B) 3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例14(B)と同様に、実施例15(A)で得たビリミジン3.90g(10.59mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール3.43g(21.18mmol)を用いて、薄黄色アモルファス状の標記化合物(3.99g, 96%)を得た。

[0170] (C) 1-(4-ニトロベンジル)-3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例14(C)と同様に、実施例15(B)で得たビリミジン3.99g(10.21mmol)、4-ニトロベンジルプロミド2.40g(11.13mmol)、60%水素化ナトリウム0.45g(11.13mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド20mlを用いて、薄橙色固体の標記化合物(2.15g, 40%)を得た。

[0171] (D) 1-(4-アミノベンジル)-3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(F)と同様に、実施例15(C)で得たニトロ体2.15g(4.06mmol)、塩化ズズ(II)二水和物3.67g(16.25mmol)、エタノール20mlを用いて、薄黄色粉末状の標記化合物(1.61g, 79%)を得た。

[0172] (E) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニル)ベンジル]-3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(G)と同様に、実施例15(D)で得たアミン体1.57g(3.14mmol)、47%臭化水素酸1.05ml(9.42mmol)、亜硝酸ナトリウム0.24g(3.46mmol)、アセトン5ml、アクリル酸エチル2.04ml(18.84mmol)、酸化銅(I)46mg(0.31mmol)を用いて、黄色油状の標記化合物(0.80g, 44%)を得た。

[0173] (F) 1-[4-[(2-イミノ-4-オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-

3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(H)と同様に、実施例15(E)で得たハロエステル体0.80g(1.37mmol)、チオ尿素115mg(1.51mmol)、酢酸ナトリウム124mg(1.51mmol)、エタノール5mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物(0.84g, 定量的)を得た。

[0174] (G) 1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-[2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジルオキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例1(I)と同様に、実施例15(F)で得たイミン体0.84g(1.37mmol)、2N塩酸15ml、エタノール30mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物(0.50g, 60%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz, TMS) δ: 3.10 (1H, dd, J = 9.9, 14.1Hz), 3.49 (1H, dd, J = 3.8, 14.1Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.7Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.7Hz), 4.49 (1H, dd, J = 3.8, 9.9Hz), 4.55 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.18~7.26 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.45 (1H, dd, J = 2.0, 7.7Hz), 8.68 (1H, dd, J = 2.0, 4.8Hz)

[0176] (実施例16)

1-[4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル]-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジン(SSSP)の合成法

(A) 2-アミノ-N-イソプロピルニコチンアミドの合成法

1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド[2,3-d]-3,1-オキサジンおよび1,2-ジヒドロ-2,4-ジオキソビリド[3,2-d]-3,1-オキサジンの(4:1)混合物(7.0g, 42.65mmol)とイソプロピルアミン(11.04ml, 127.96mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に懸濁させ、氷冷下、2時間攪拌した。反応液は酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色固体の標記化合物(1.74g, 23%)を得た。

[0177] (B) 3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[2,3-d]ビリミジンの合成法

実施例14(B)と同様に、実施例16(A)で得たビ

リジン2.25g (12.55mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール4.07g (25.11mmol)を用いて、白色粉末状の標記化合物 (2.29g, 89%)を得た。

【0178】(C) 1-(4-ニトロベンジル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例14 (C) と同様に、実施例16 (B) で得たピリミジン2.19g (10.67mmol)、4-ニトロベンジルプロミド2.31g (10.67mmol)、60%水素化ナトリウム0.47g (11.74mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド25mlを用いて、黄色アモルファス状の標記化合物 (3.47g, 96%)を得た。

【0179】(D) 1-(4-アミノベンジル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (F) と同様に、実施例16 (C) で得たニトロ体3.41g (10.02mmol)、塩化ズズ (II) 二水和物9.04g (40.08mmol)、エタノール20mlを用いて、薄黄色非晶状の標記化合物 (3.17g, 定量的)を得た。

【0180】(E) 1-[4-(2-ブロモ-2-エトキシカルボニルエチル)ベンジル]-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (G) と同様に、実施例16 (D) で得たアミン体3.17g (10.21mmol)、47%臭化水素酸3.53ml (30.63mmol)、亜硝酸ナトリウム0.78g (11.24mmol)、アセトン20ml、アクリル酸エチル6.64ml (61.26mmol)、酸化銅 (I) 1.5mg (1.02mmol)を用いて、薄黄色油状の標記化合物 (1.79g, 37%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0181】¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) δ: 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 1.52 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=7.0, 14.3Hz), 3.41 (1H, dd, J=8.4, 14.3Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.34 (1H, dd, J=7.0, 8.4Hz), 5.31 (1H, m), 5.51 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.2Hz), 7.18 (1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 7.42 (2H, d, J=8.2Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 7.7Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

【0182】(F) 1-[4-((2-イミノ-4-*

$$\frac{\text{非糖尿病群の}\text{血糖値}\text{(平均値)}}{\text{投与群の}\text{血糖値}\text{(平均値)}} \times 100$$

非糖尿病群の
血糖値 (平均値)

*オキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (H) と同様に、実施例16 (E) で得たハロエステル体2.89g (8.09mmol)、チオ尿素560mg (7.31mmol)、酢酸ナトリウム600mg (7.31mmol)、エタノール25mlを用いて、白色アモルファス状の標記粗化合物 (1.90g, 74%)を得た。

【0183】(G) 1-(4-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]ベンジル)-3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロビリド [2,3-d] ピリミジンの合成法

実施例1 (I) と同様に、実施例16 (F) で得たイミン体1.88g (4.44mmol)、2N塩酸22ml、エタノール30mlを用いて、白色アモルファス状の標記化合物 (1.83g, 97%)を得た。この物のNMRデータを以下に示す。

【0184】¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, TMS) δ: 1.52 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=9.9, 14.1Hz), 3.50 (1H, dd, J=4.0, 14.1Hz), 4.49 (1H, dd, J=4.0, 9.9Hz), 5.32 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.16 (2H, d, J=8.1Hz), 7.19 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1Hz), 8.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.63 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)

【0185】(試験例) 次に、一般式 (I) で表される本発明の化合物の有効性を示す薬理試験の結果について説明するが、ここに例示しない本発明の化合物についても同様の効果が認められた。

[1] 血糖降下作用

実験には、13~20週齢のKK/Ta Jcl雄性マウスを1群4~5匹として用いた。試験開始3日前に眼窩静脈よりヘパリン採血 (30μl) し、グルコースオキシダーゼ法にて血糖値を求めた。血糖値が350~400mg/dl以上の個体を選び、各群の平均血糖値が等しくなるように群分けした。各マウスは個別ケージに入れ、薬物を100mg/kgの用量で1日2回経口投与した。4日目投与3時間後に採血を行い、溶媒対照群の血糖値を100として、これに対する血糖降下率 (下記数1に示す) を求めた。結果を表1に示す。

【0186】

【数1】

【0187】 [2] アルドースリダクターゼ阻害活性
(ARI活性)

5週齢のWistar系雄性ラットをエーテル麻酔下に致死し、直ちに水晶体を摘出した。水晶体からハイマン (Hymann) らの方法 [ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J.Biol.Chem.), 240, 877-882 (1965)] に準じアルドースリダクターゼを調製した。アルドースリダクターゼ活性の測定はデュフラン (Dufrane) らの方法 [バイオケミカル メディシン (Biochem.med.), 32, 9 9-105 (1984)] により行った。即ち1.00 mM硫酸リチウム、0.03 mM NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ホスフェート) および基質として0.1 mM DL-グリセロアルデヒドを含むように調製した 13.5 mMナトリウム-カリウム-リン酸緩衝液 (pH 7.0) 4.00 μlに上記アルドースリダクターゼ 50 μlを加え、30℃にて30分間反応させた。

【0188】 次に、0.5 N塩酸0.15 mlを加えて反応を停止させ、1.0 mMイミダゾールを含む6 N水酸化ナトリウム0.5 mlを添加することにより、前記反応によって生じたNADP (酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ホスフェート) を蛍光物質に変換して、60 分後にその蛍光強度を測定した。蛍光強度は、室温でMTP-100Fコロナマイクロプレートリーダー (コロナ電気株式会社) を用いて励起波長360 nm、蛍光波長460 nmの条件で測定した。また、検体を加える代わりにエタノールを加える以外は上記と同様に反応させて測定した蛍光強度をコントロール値とした。検体のアルドースリダクターゼ阻害活性は蛍光強度の減少よりアルドースリダクターゼ阻害活性を50%阻害するのに必要な濃度 (50%阻害濃度: IC₅₀) として求めた。アルドースリダクターゼ阻害活性の結果を表1に示す。

【0189】

【表1】

* 表1 血糖降下率およびARI活性

番号	被検薬物 (構造式)	血糖降下率 (%)	ARI活性 IC ₅₀ (M)
(XXII)		59	1.48 × 10 ⁻⁶
(XXIII)		51	5.75 × 10 ⁻⁶
(XXIV)		53	1.32 × 10 ⁻⁶
(XXV)		51	>10 ⁻⁵
(XXVI)		49	9.32 × 10 ⁻⁷
(XXX)		60	7.35 × 10 ⁻⁶
(XXXVI)		45	4.92 × 10 ⁻⁷
(XXXVII)		48	6.30 × 10 ⁻⁶

【0190】 (急性毒性) ICR系雄性マウス (5週齢) を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のビリドピリミジン誘導体のLD₅₀ 値はいずれも300 mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

【0191】

【発明の効果】 本発明の一般式 (I) で表わされる新規なビリドピリミジン誘導体は、血糖降下作用およびAR阻害作用を併せ持ち、それを含有する医薬組成物は、例えば白内障、神經症、網膜症、腎障害等の糖尿病における各種合併症の予防および治療的処置のための薬剤として有効である。

フロントページの続き

(51) Int.C1.*

A 61 K 31/505

識別記号

A E D

府内整理番号

F I

A 61 K 31/505

技術表示箇所

A E D

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.